

■ Perspektiven

Gemeinsam Großes erreichen

Meningeosis neoplastica: Therapiestudie gestartet

Ein Medikament soll den Tumor bekämpfen

Kleines Molekül - große Wirkung

Mit einem Stück Nukleinsäure beheben HIH-Forschende einen Gendefekt in der Petrischale

Anders von Anfang an

Ein Gespräch über das Zentrum für Neurologie mit Gründungsdirektor Prof. Johannes Dichgans und Kuratoriumsvorsitzenden Prof. Hans-Jochen Heinze

Grund zum Feiern:
Zwanzig Jahre nach Gründung wird das HIH künftig dauerhaft mit zwei Millionen Euro jährlich durch das Land Baden-Württemberg gefördert. Am 4. Mai feierte das Institut sein Jubiläum mit einem Festakt.



Prof. Dr. Johannes Dichgans,
Vorsitzender des Vereins

Liebe Leserinnen und Leser

Zwanzig Jahre nach Gründung hat das Hertie-Institut für klinische Hirnforschung einen wichtigen Schritt erreicht. Künftig erhält es dauerhaft zwei Millionen jährlich durch das Land Baden-Württemberg. Diese Finanzierung und die weitere Unterstützung durch die Gemeinnützige Hertie-Stiftung ermöglichen, dass das HIH seinen Zukunftsplan „2030“ umsetzen kann. Dafür wird es seine Forschungsstrukturen weiterentwickeln. Als Gründungsdirektor ist es mir natürlich eine besondere Freude mitzuerleben, wie die klinische Hirnforschung in Tübingen immer weiter aufblüht und Früchte trägt.

In der vorliegenden Ausgabe möchten wir Sie ausführlich über die Entwicklung des Instituts informieren. Auf der letzten Seite finden Sie einen Bericht über den Festakt zu unserem 20-jährigen Jubiläum. Er konnte erfreulicherweise nach zwei Jahren Pandemie endlich in Präsenzform stattfinden. Darüber hinaus berichten wir Sie wie gewohnt über laufende Studien, neue Forschungsergebnisse und weitere Nachrichten aus dem Institut.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre!

Prof. Dr. Johannes Dichgans

Zwei Millionen Euro jährlich für die Hirnforschung

Dauerhafte Finanzierung des HIH künftig durch das Land Baden-Württemberg gesichert

Zwanzig Jahre nach seiner Gründung wird das HIH künftig mit zwei Millionen Euro jährlich durch das Land Baden-Württemberg gefördert.

„Seit 20 Jahren leisten die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Hertie-Instituts für Hirnforschung hervorragende Arbeit in der Spitzenforschung und haben maßgeblich dazu beigetragen, dass das Institut sich im Bereich der Neurowissenschaften einen exzellenten Ruf erworben hat. Das Institut leistet hier einen entscheidenden Beitrag zur Forschungsexzellenz Baden-Württembergs. Damit dies auch in Zukunft gesichert werden kann, steigt das Land von diesem Jahr an in die dauerhafte Finanzierung mit ein“, so Wissenschaftsministerin Theresia Bauer.

Die Verstetigung der Landesförderung und die weitere Unterstützung durch die Gemeinnützige Hertie-Stiftung er-



lauben dem Institut nun die Umsetzung des Zukunftsplans „HIH 2030“.

Gemäß seiner Mission, Spitzenforschung und optimale Krankenversorgung zum Wohle der Erkrankten und der Gesellschaft zu leisten, plant das HIH, seine Forschungsstrukturen weiterzuentwickeln. „Nun können wir unseren systematischen Ansatz zur translationalen Forschung und Versorgung strategisch erweitern und so auch künftig den Herausforderungen der klinischen Hirnforschung gerecht werden zum Wohl der Patientinnen und Patienten“, erklärt HIH-Vorstandsvorsitzender Professor Thomas Gasser. Das HIH gilt bereits bundesweit als Vorreiter einer erfolgreich gelebten Translation in der Neuromedizin. ■

Meningeosis neoplastica: Therapiestudie gestartet

Meningeosis neoplastica bezeichnet eine spezielle Ausbreitungsform von Tumorzellen in Gehirn und Rückenmark. Dabei verteilen sich die Krebszellen über das Hirnwasser. Manche von ihnen siedeln sich in den Hirnhäuten ab. Die Erkrankung tritt eher in Spätstadien einiger Krebserkrankungen auf und geht mit einer schlechten Prognose einher.



Bild: Chica_Milano / Fotolia

Unter Leitung von Ghazaleh Tabatabai (HIH-Abteilung Neuroonkologie) ist nun eine neue Medikamentenstudie gestartet. Ziel ist, die Verträglichkeit des PD1-Antikörpers Nivolumab bei der Therapie zu untersuchen.

„PD1- und auch PDL1-Antikörper sind für die intravenöse Behandlung verschiedener solider Tumoren zugelassen“, erklärt Tabatabai. „Neu ist die Verabreichungsform: Wir geben in unserer Studie den PD1-Antikörper Nivolumab bei dieser Erkrankung erstmals nicht

in die Vene, sondern verabreichen es in den Liquor. Das ist europaweit einmalig.“

Indem das Medikament direkt ins Hirnwasser - und damit an den Ort des Geschehens - verabreicht wird, umgeht es die Blut-Hirn-Schranke. Diese natürliche Barriere behindert viele Medikamente auf ihrem Weg aus dem Blut ins zentrale Nervensystem. Das führt dazu, dass dort manchmal eine zu geringere Medikamentenkonzentration ankommt,

um gegen Tumorzellen wirksam werden können.

Die multizentrische Studie ist unter dem Namen „IT-PD1/NOA-26“ in Tübingen und Ulm angelaufen und nimmt gerne interessierte Patientinnen und Patienten auf. Weitere künftig beteiligte Standorte sind Freiburg, Heidelberg, Heilbronn und Mannheim. „Wichtig ist, sich möglichst frühzeitig nach der Diagnose einer Meningeosis neoplastica bei uns zu melden, damit wir zügig die Einschloptionsmöglichkeiten gemeinsam mit den behandelnden Kolleginnen und Kollegen evaluieren können“, sagt Tabatabai. ■

Kleines Molekül – großes Potential

Mit einem Stück Nukleinsäure beheben HIH-Forschende einen Gendefekt in der Petrischale

Einem Team um Professor Dr. Ludger Schöls und Dr. Stefan Hauser (beide HIH-Abteilung Neurodegeneration) ist es gelungen, einen Genfehler direkt in der Nervenzelle zu reparieren. Ein kleines Stück künstlich erzeugte Nukleinsäure verhinderte, dass die kranken Zellen ein schädliches Protein produzierten und starben. Mit ihrer „Proof-of-concept“-Studie sind die Forschenden einen Schritt näher zur Gentherapie der Spinocerebellären Ataxie Typ 3 oder auch Machado-Joseph-Krankheit (SCA3/MJD) gekommen.



zieren“, erklärt Schöls. „Das fehlerhafte Protein sammelt sich in großen Klumpen in den Zellen an und stört ihren ‚Regelbetrieb‘.“ Langfristig führt das zum Tod der Zellen und zu zunehmenden Symptomen.

„Um die Krankheit zu behandeln, müssen wir an den Ursachen ansetzen: der Entstehung des schädlichen Proteins“, so der Neurologe. Das Team entnahm

Methode erwies sich ebenfalls als sicher: „Die Patientinnen und Patienten besitzen neben der kranken auch noch eine gesunde Kopie des Gens. Beide unterscheiden sich nur an einer winzigen Stelle. Wir konnten zeigen, dass der Nukleinsäureschnipsel so spezifisch arbeitet, dass er nur an die kranke Kopie bindet – ähnlich wie ein Schlüssel nur in ein bestimmtes Schloss passt.“

Ein möglicher Therapieansatz für unterschiedliche Erkrankungen

Die Methode ist nicht nur für Patientinnen und Patienten interessant, die von SCA3/MJD betroffen sind. „Sie eignet sich auch für die Therapie von anderen dominant vererbten neurodegenerativen Erkrankungen, bei denen zellschädigendes Protein gebildet wird“, sagt Biologe Hauser. „Das ist etwa bei Chorea Huntington oder anderen Ataxie-Formen der Fall.“

Die SCA3/MJD ist die häufigste vererbte dominante Ataxie. Die Symptome und der Verlauf der Erkrankung sind sehr unterschiedlich. „Betroffene bekommen Probleme beim Gehen, Sprechen und mit der Feinmotorik. Typischerweise treten erste Symptome mit Ende 30 auf, die sich zunehmend verschlechtern“, berichtet Studienleiter Schöls.

Ein fehlerhaftes Protein führt zu Bewegungsstörungen

Grund für die Erkrankung ist ein Erbfehler. „Er führt dazu, dass die Nervenzellen der Betroffenen neben einer gesunden Form auch eine krankhafte Form des Proteins Ataxin-3 produ-

Bild: Photo Sesaon / Fotolia

Patientinnen und Patienten Hautzellen und ließ diese nach einer Umwandlung in Stammzellen in der Petrischale zu Nervenzellen reifen. Dann entwickelten sie ein sogenanntes Antisense-Oligonukleotid. „Das ist ein kurzes Stück Nukleinsäure, das in den Nervenzellen gezielt die fehlerhafte Stelle auf der dortigen mRNA erkennt und an sie andockt. Dadurch wird diese abgebaut und das kranke Protein kann nicht mehr gebildet werden.“

„Unsere Experimente beweisen, dass wir auf diese Weise effizient die Menge des schädlichen Ataxins-3 in Nervenzellen verringern können“, berichtet Erstautor Hauser. Die

Da für die Untersuchungen menschliche Nervenzellen genutzt wurden, lassen sich die gewonnenen Erkenntnisse direkt auf Betroffene übertragen. Nichtsdestotrotz muss die Technik in einem lebenden Organismus erforscht werden, bevor sie zur Therapie eingesetzt werden kann. Bei den Versuchen in der Petrischale wurde die Nukleinsäure von den Zellen direkt aufgenommen – bei einer künftigen Gentherapie muss sie hingegen über eine Rückenmarkspunktion ins Hirnwasser verabreicht werden. Das Forschungsteam plant im nächsten Schritt, die Methode in Mäusen zu erproben. ■

Anders von Anfang an

Ein Gespräch über das Zentrum für Neurologie mit Gründungsdirektor Professor Johannes Dichgans und Kuratoriumsvorsitzenden Professor Hans-Jochen Heinze

Professor Dichgans, das Zentrum für Neurologie wurde auf Ihre Initiative hin gegründet. Was hat Sie bewogen, dieses Modellprojekt auf den Weg zu bringen?

Dichgans: Der Hauptgrund war die mangelnde Qualität der klinischen Forschung in Deutschland am Ende der 1990er-Jahre. Sie besaß keine Institutionalisierung, es fehlten dedizierte Mittel für die Finanzierung und Forschungsflächen wurden nicht nach Leistung vergeben. Es fehlte auch an einer profunden wissenschaftlichen Ausbildung für die konkurrenzfähige Forschung an deutschen Universitätskliniken und an Karriereoptionen für hauptberuflich tätige Forscherinnen und Forscher in der Medizin. Es war klar, dass Forschung und Patientenversorgung enger miteinander verzahnt werden müssen, damit die Kranken schneller von den Erkenntnissen profitieren. Diese schonungslose Analyse ließ keinen Zweifel daran, dass es einen tiefgehenden Strukturwandel brauchte. Nötig waren flachere Hierarchien mit vielen spezialisierten Forschungsgruppen, die eigenständig arbeiten und publizieren.



Professor Dr. Hans-Jochen Heinze, Kuratoriumsvorsitzender des Zentrums für Neurologie
Bild: Melitta Schubert/ Universitätsmedizin Magdeburg

Wie kam es dazu, dass die Gemeinnützige Hertie-Stiftung diesen Wandel finanzierte?

Dichgans: Das Engagement der Hertie-Stiftung ist das Ergebnis einer glücklichen Fügung. Das kann man nicht anders sagen. Ich war entschlossen, den Strukturwandel in meinem eigenen Einflussbereich voranzutreiben. Als ich wegen einer anderen Angelegenheit mit der

Hertie-Stiftung sprach, bot sich die Gelegenheit, mit dem damaligen Vorstandsvorsitzenden Dr. Michael Endres auch über den dringend nötigen Strukturwandel für die klinische Forschung in Deutschland zu sprechen. Die Stiftung war sehr schnell bereit, diesen Strukturwandel am Neurologischen Universitätsklinikum in Tübingen mit der Gründung eines eigenen Forschungsinstituts und der Investition von zunächst 43 Millionen DM Startkapital über zehn Jahre zu finanzieren. Entscheidend für den Erfolg war auch die Unterstützung durch das baden-württembergischen Wissenschaftsministerium und das Rektorat. Beide Institutionen erkannten, dass das Zentrum Modellcharakter für die deutsche Universitätsmedizin haben würde und dem Exzellenzstatus der Universität Tübingen dienen würde.

Professor Heinze, Sie sind Ärztlicher Direktor und Vorsitzender des Klinikumvorstands am Universitätsklinikum Magdeburg. Wünschen Sie sich ein vergleichbares Zentrum für Neurologie in Magdeburg?

Heinze: Das Tübinger Zentrum hat eine hohe Vorbildfunktion für die Bundesrepublik. Das hat der Wissenschaftsrat in seiner Stellungnahme 2015 gewürdigt. Ich orientiere mich in vielerlei Hinsicht an den Grundgedanken des Tübinger Zentrums und habe als Direktor der Magdeburger Neurologie in dieser Klinik

verschiedene Bereiche eingerichtet, die den Abteilungen des Tübinger Zentrums ähneln mit dem Ziel, dass die jeweiligen Leiterinnen und Leiter ihre Bereiche selbstständig organisieren.

Das Zentrum für Neurologie zeigt, dass eine breite Regelversorgung und kompetitive Forschung auch bei flacher Hierarchie möglich sind. Warum scheint es so, dass in der deutschen Uni-

versitätsmedizin trotzdem vielerorts noch das alte Hierarchiedenken dominiert?

Heinze: Neue Strukturen und Organisationsformen sind nur ein Teil einer forschungsstarken, auf Translation ausgerichteten Universitätsmedizin. Beides muss auch angenommen und gelebt werden – wie im Zentrum für Neurologie in Tübingen. Das setzt aber einen kulturellen Wandel in den Köpfen der Leitungsebene voraus, der sich vielerorts nur quälend langsam vollzieht. Es braucht viele Vorbilder, die diesen Wandel leben, und es braucht



Professor Dr. Johannes Dichgans, Gründungsdirektor des Zentrums für Neurologie.
Bild: Fabian Zapatka / HIH

insbesondere Einrichtungen wie das HIH, die zeigen, welche Spitzenleistungen mit flachen Hierarchien und ohne klassische Ordinariatsstruktur möglich sind.

Bei seiner Weiterentwicklung setzt das Zentrum für Neurologie auf systembasierte Neuromedizin und molekulare Therapien sowie auf Früherkennung, Prävention und Rehabilitation. Ist das die Basis für die Neuromedizin der Zukunft?

Heinze: Das Zentrum festigt mit diesen Themen seinen Anspruch auf eine internationale Spitzenposition und schafft den Spagat, diese wichtigen Zukunftsfelder über seine sechs Abteilungen in einer einzigen Klinik zu bündeln. Mit der Neuroprothetik und den Systemneurowissenschaften knüpft das Zentrum an die starke Computational Neuroscience in Tübingen und Umgebung an. An molekularen Therapien und Gentherapie führt schon heute kein Weg mehr vorbei.

Dichgans: Auch ich sehe das Zentrum für Neurologie mit diesen Themen auf einem sehr guten Weg. Diese Zukunftsfelder garantieren eine klare Fortführung der bisherigen Erfolgsgeschichte. Es wird wichtig sein, darauf zu achten, dass sich die Grundlagenforschung stets an den klinischen Fragestellungen orientiert. ■

Das vollständige Interview ist in der Broschüre „Neue Verbindungen zwischen Hirnforschung und Krankenversorgung“ erschienen, die anlässlich des 20-jährigen Jubiläums des Zentrums für Neurologie veröffentlicht wurde.

HIH Aktuell

Festakt zum 20-jährigen Jubiläum des Instituts

Das HIH feierte am Mittwoch, 04. Mai 2022, sein 20-jähriges Bestehen mit einem Festakt. Wissenschaftsministerin Theresia Bauer begrüßte die geladenen Gäste in der Neuen Aula der Universität Tübingen. Im Festvortrag sprach Professor Dr. Otmar D. Wiestler, Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft, über die künftigen Herausforderungen der biomedizinischen Forschung. In seinem Zukunftsplan 2030 greift das HIH bereits viele Aspekte davon auf. In einem weiteren Programmpunkt diskutierten die Nachwuchs-



Wissenschaftsministerin Theresia Bauer begrüßt die Gäste des Festaktes. Foto: Scheible / HIH.

wissenschaftlerinnen und -wissenschaftler PD Dr. Kathrin Brockmann, Dr. Dr. Randolph Helfrich und Dr. Deborah Kronenberg-Versteeg über die Zukunft des HIH aus ihrer Perspektive.

Ein Höhepunkt der Veranstaltung war der Dialog zwischen Frank Elstner und Professor Dr. Thomas Gasser. Der bekannte Fernsehmoderator berichtete über seine Erfahrungen mit Parkinson.

„Ich gehöre zu 400.000 Parkinsonerkranken in Deutschland. Eigentlich ein Zufall, dass ich die Krankheit bekommen habe; man weiß noch gar nicht genau, woher sie kommt“, sagt Elstner, der 2015 die Diagnose erhielt. „Mit gezielter Physiotherapie, angepasster Ernährung, den richtigen Medikamenten und der richtigen Einstellung zur Krankheit kann man selbst einiges tun, um die Beschwerden zu lindern. Aber ich weiß, wie wichtig Forschung ist. Wenn wir in den nächsten Jahren genügend in das fehlende Wissen von Parkinson investieren, dann wird diese Krankheit vielleicht eines Tages heilbar sein.“



Frank Elstner im Gespräch mit Prof. Thomas Gasser. Foto: Scheible / HIH.

„Die Zukunft der Medizin liegt in den personalisierten Therapien, die an der individuellen Ursache der Erkrankung ansetzen. Darüber hinaus ist in unserer alternden Gesellschaft der Schritt von der kurativen zur präventiven Medizin von großer Bedeutung“, ergänzt Neurologe Gasser. „Den Menschen ist am besten geholfen, wenn sie gar nicht erst krank werden. Die Weichen hierfür werden jetzt gestellt.“

Kurz und knapp

■ Neue HIH-Vorstandsmitglieder

PD Dr. Kathrin Brockmann, Dr. Ulrike Hedrich-Klimosch und Professor Dr. Ulrike Naumann sind für die nächsten zwei Jahre zu Vertreterinnen der Forschungsgruppen- und Juniorforschungsgruppenleitenden gewählt worden.

■ Johannes-Dichgans-Stipendiatinnen 2022

Caroline Kurth (Abteilung Epileptologie) und Louise Sophie Maise (Abteilung Neuroonkologie) erhalten für ein Jahr das Johannes-Dichgans-Promotionsstipendium.

■ Zwei wissenschaftliche Kollegs eingerichtet

Das Else-Kröner-Medical Science Kolleg „ClinBrAln“ ermöglicht künftig zehn jungen hochtalentierten Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern eine fundierte Ausbildung in der Gesundheitsforschung. Das Kolleg wurde in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Neurologie ins Leben gerufen.

Die Else Kröner-Fresenius-Stiftung fördert außerdem die Einrichtung des Forschungskollegs „PRECISE.net“ am Zentrum für Neurologie. In den kommenden drei Jahren unterstützt das Kolleg zehn junge Ärztinnen und Ärzte auf ihrem Weg zum „Clinician Scientist“ auf dem Gebiet der Molekularen Präzisionsmedizin.

■ Ein Forschungskolleg verlängert

Das Forschungskolleg „Therapieresistenz solider Tumore“ wird von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung bis Ende 2024 in einer weiteren Förderperiode unterstützt.

Termine

Neuroscience Campus Get Together
Donnerstag, 28.07.2022

Impressum

Herausgeber

Professor Dr. Johannes Dichgans (V.i.S.d.P.)
Vorsitzender des Vereins
Forschen.Fördern.Leben.
Förderverein des Hertie-Instituts für
klinische Hirnforschung e.V.

c/o Hertie-Institut für klinische Hirnforschung
Otfried-Müller-Str. 27
72076 Tübingen
www.forschen-foerdern-leben.de

Redaktion: Dr. Mareike Kardinal

Gestaltung: Carolin Rankin, corporate identity

Bildrechte: Titelbild: Adi Goldstein/Unsplash;
Gruppenfoto (Seite 1): Fabian Zapatka/HIH,
alle weiteren Ingo Rappers/HIH, sofern nicht
anders angegeben

Gemeinsam können wir mehr erreichen

Eine starke Hirnforschung beruht nicht auf Einzelkämpfern. Helfen Sie uns, Grundlagen für neue Therapien und Perspektiven für Patientinnen und Patienten zu schaffen. Mit Ihrer Spende unterstützen Sie die Forschung am Hertie-Institut für klinische Hirnforschung.

Spendenkonto

Forschen. Fördern. Leben. Förderverein des Hertie-Instituts
für klinische Hirnforschung. e. V.

Deutsche Bank Tübingen
IBAN: DE34 6407 0024 0106 6661 00
BIC: DEUTDEDB640

